

Bydgoszcz, 2 listopada 2022 r.

KATEDRA I KLINIKA ENDOKRYNOLOGII  
I DIABETOLOGII  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu  
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera  
w Bydgoszczy  
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9  
85-094 Bydgoszcz  
tel. +52/ 585-40-20  
fax +52/ 585-40-41  
e-mail: [kikendok@cm.umk.pl](mailto:kikendok@cm.umk.pl)

Ocena rozprawy doktorskiej  
mgr Luis Felipe Padilla Martinez  
z Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii  
i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Rozprawa doktorska jest zatytułowana „The use of polygenic risk scores for type 2 diabetes in prediction of metabolic changes”.

Promotorem rozprawy jest prof. dr hab. Adam Krętowski.

Cukrzyca typu 2 (DM2), jak również związana z nią otyłość, jest chorobą występującą coraz częściej, mówi się wręcz o niej jako o epidemii XXI wieku. Jest spowodowana przede wszystkim tzw. „westernizacją” stylu życia, chociaż dotyczy nie tylko

mieszkańców szeroko pojętego Zachodu, ale również mieszkańców np. Bliskiego Wschodu. Jak wiele chorób przewlekłych, cukrzyca ta nie zaczyna się nagle, uważa się, że na terenach, gdzie nie przeprowadza się badań przesiewowych glikemii, czas który upływa od zachorowania na tę postać cukrzycy do postawienia rozpoznania wynosi około 10 lat. Nierzadko się zdarza, że choroba jest rozpoznawana dopiero na skutek pojawienia się powikłań, które wywołuje. Powikłań (makroangiopatia, mikroangiopatia, neuropatia, stopa cukrzycowa) nie da się już cofnąć, natomiast na wczesnym etapie można im zapobiec. Jeszcze przed wystąpieniem cukrzycy typu 2 można ocenić czynniki ryzyka jej pojawienia się.

Oczywisty jest wobec tego fakt, że każde badanie i postępowanie mogące zapobiec wystąpieniu cukrzycy typu 2 jest bardzo korzystne z punktu widzenia zarówno osobniczego, jak i populacyjnego. Czynników ryzyka jest stosunkowo dużo, Doktorant skupił się na kilku z nich: przede wszystkim na badaniach genetycznych nieprawidłowej glikemii na czczo uważanej za stan przedcukrzycowy (prediabetes), OGTT, parametrach antropometrycznych związanych z nadwagą i otyłością, dyslipidemii, płci. Również cukrzyca typu 1 występuje coraz częściej. W obu przypadkach znajomość genów predysponujących do pojawienia się obu cukrzyc i/lub otyłości umożliwiłaby zapobieżenie ich wystąpieniu u części chorych lub opóźnienie ich wystąpienia i/lub wcześniejsze leczenie.

Zrozumiały więc i godny pochwały jest zamysł doktoranta (i jego Promotora), żeby spróbować ocenić wpływ tych czynników w rozwoju cukrzycy typu 1, 2 i otyłości.

Rozprawa liczy 79 numerowanych stron, zawiera wstęp, cele pracy, materiał i metody badawcze, analizę statystyczną, wyniki badań oraz ich omówienie, 195 pozycji właściwie dobranej literatury, a także 7 rycin i 15 tabel w tekście.

Całości dopełniają: wykaz tabel, rycin, streszczenia w języku polskim i angielskim.

Wykaz skrótów i pojęć używanych w tekście ułatwia ich przypomnienie sobie podczas lektury.

Układ pracy jest typowy: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki badań, ich omówienie i wnioski.

Cel pracy został przedstawiony przejrzysto jako systemowy przegląd badań porównujących skalę ryzyka wielogenowego (PRS) w rozwoju cukrzycy typu 1 i 2, ocenę predykcyjną zmian parametrów klinicznych związanych ze stanem przedcukrzycowym (prediabetes) i powikłań metabolicznych w ocenie PRS dla cukrzycy typu 2 i otyłości oraz ocenę wybranych genotypów polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) dotyczących cukrzycy typu 2 i otyłości i ich skojarzeń z parametrami klinicznymi związanymi z prediabetes i powikłaniami metabolicznymi.

Badania dotyczyły możliwości stworzenia predykcyjnego wielogenowego wskaźnika cukrzycy typu 2 oraz otyłości – PRS – polygenic risk scores oraz znalezienia związku pomiędzy nimi, a zmianami parametrów metabolicznych w czasie.

Do badania włączono 446 pacjentów w stanie przedcukrzycowym z Polskiego Rejestru Cukrzycy prowadzonego przez Klinikę Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Po 5 latach badania powtórzono.

Celem stworzenia PRS dla cukrzycy typu 2 i otyłości doktorant przejrzał odnośne publikacje identyfikując trzy PRS, które odróżniają chorych na cukrzycę typu 1 od zdrowych, 8 – które odróżniają typ 2 od zdrowych, jeden, który odróżnia typ 1 od 2 i 2, które odróżniają typ 1 od cukrzycy monogenowej. Następnie określono polimorfizmy genetyczne pacjentów i zbudowano 68 SNP (Single Nucleotide

Polymorphism) dla cukrzycy typu 2 i 21 dla otyłości. Oceniono też związek pomiędzy PRS dla obu chorób a parametrami metabolicznymi w punkcie wyjścia i 5 lat później. Doktorant znalazł dodatni związek pomiędzy PRS w cukrzycy typu 2, PRS dla otyłości, a zmianą masy tłuszczowej i zmianą glikemii w OGTT. Genotyp AA MTCH2 był istotnie związany z przyrostem glikemii i insulinemii w OGTT. Wyniki badań sugerują, że analizowane parametry mogą być użytecznym narzędziem identyfikacji osób, którym grozi wystąpienie otyłości i/lub cukrzycy typu 2 i pogorszenie parametrów metabolicznych.

Pod względem metodycznym praca nie budzi zastrzeżeń; autor zastosował ogólnie akceptowane procedury badania, w tym rozbudowaną analizę statystyczną, statystyczna ocena wyników badań jest prawidłowa.

Uzyskane rezultaty przedstawione są z dużą dokładnością. Pogrupowanie w tabelach i rycinach ułatwia ich ocenę w poszczególnych grupach chorych oraz interpretację metod jak i uzyskanych wyników.

Autor wyprowadza 3 wnioski, odpowiadające uprzednio założonym celom. Zwraca uwagę na konieczność profilaktyki, wyeliminowania czynników ryzyka oraz wczesnej diagnostyki celem zapobieżenia powikłaniom cukrzycy.

Cel pracy został zrealizowany.

Na zakończenie należy stwierdzić, że praca ma dużą wartość zarówno poznawczą jak i walory praktyczne.

W tym zakresie rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w reprezentowanej przez niego dyscyplinie.

Po przeczytaniu pracy nasuwają się uwagi.

Każdy autor jest związany ze swoim dziełem niemal uczuciowo, w związku z czym nie widzi nawet oczywistych błędów, chociażby tzw. literówek. Niektóre z nich może stwarzać autokorektor lub też może ich nie zauważyć. Doktorant też nie ustrzegł się literówek, np. str. 6 - T1DCG – Type 1 Diabetes Genetics Consortium – powinno być T1DGC

$\Delta$  glukozy i insuliny w czasie 120. – oczywiście powinno być 120 minut.

W takiej sytuacji należy dać pracę do przeczytania osobie z nią niezwiązaną, neutralną.

str. 52 – „... as the disease progresses, fat mass decreases in T2D patients [167]”.

Oczywiście, w medycynie może zdarzyć się wszystko, ale w cukrzycy typu 2 jednym z podstawowych problemów jest jednak nadwaga/otyłość i nadmiar tkanki tłuszczowej.

W Table 8 i w dyskusji na stronie 51 porównano rozmaite parametry: BMI, FM, glikemię na czczo i 2 godziny po wypiciu 75,0 glukozy i wiele innych parametrów – wartości wyjściowe i follow-up. Wszystkie wartości podczas follow-up się pogorszyły, z wyjątkiem jednej, IPAQ (min/week) – International Physical Activity Questionnaire – aktywność fizyczna wzrosła z 1344 minut/tydzień wzrosła do 5368 minut/tydzień.

Sądzę, że doktorant powinien odnieść się do tej rozbieżności – aktywność rzeczywista, czy tylko deklarowana? Ewentualnie, czy parametry się pogorszyły mimo wzrostu aktywności?

Oczywiście, dla wartości samej pracy, te drobne potknięcia nie mają żadnego znaczenia, po prostu, recenzent czytając pracę zawsze coś znajdzie. Nie znaleziono natomiast żadnych poważniejszych nieprawidłowości.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

Dysertacja przygotowana pod opieką promotora, stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata oraz jego umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Z całym przekonaniem kieruję wniosek do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Luis Felipe Padilla Martinez do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na duże walory pracy wnioskuję o jej wyróżnienie.

prof. dr hab. Roman Junik